

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Elotuzumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples
Myelom, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit
Pomalidomid und Dexamethason)

Vom 16. Dezember 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 3	
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Elotuzumab (Empliciti) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	12
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
2.4	Therapiekosten	14
3.	Bürokratiekostenermittlung	24
4.	Verfahrensablauf	24

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patientinnen und Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Elotuzumab (Empliciti) am 19. September 2019 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 2. April 2020 wurde eine Befristung bis zum 2. Juli 2021 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Elotuzumab am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 30. Juni 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Elotuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des

Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Elotuzumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Elotuzumab (Empliciti) gemäß Fachinformation

Elotuzumab ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.12.2021):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit rezidivierten und refraktären Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin
oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
oder
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason
oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Elotuzumab Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Belantamab-Mafodotin, Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Elotuzumab, Idecabtagen vicleucel, Interferon alfa-2b, Isatuximab, Ixazomib, Lenalidomid, Melphalan, Panobinostat, Pomalidomid, Prednisolon, Prednison, Selinexor und Vincristin.

Die Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner sowie an die Art der vorangegangenen Therapie gebunden.

zu 2. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der

aktuellen Therapie nicht infrage kommt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt somit im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016
- Pomalidomid – Beschlüsse vom 17. März 2016 und vom 5. Dezember 2019
- Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und vom 2. April 2020
- Ixazomib – Beschluss vom 6. Juli 2017
- Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021
- Daratumumab – Beschluss vom 15. Februar 2018
- Belantamab-Mafodotin – Beschluss vom 4. März 2021
- Isatuximab – Beschlüsse vom 4. November 2021

zu 4. Der allgemeine anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem gemäß § 35a Absatz 7 SGB V die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Gemäß Zulassungsstatus und zugrunde liegender Evidenz wird für die Behandlung von Erwachsenen, welche bereits zwei Vortherapien erhalten haben, vornehmlich auf die Wirkstoffe Bortezomib, Carfilzomib, Daratumumab, Elotuzumab, Ixazomib, Lenalidomid, Panobinostat und Pomalidomid abgestellt.

In der Nutzenbewertung zu Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason konnte mit Beschluss vom 17. März 2016 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom nach zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, für die Dexamethason (hochdosierte) die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt, festgestellt werden. Für Patientinnen und Patienten, für die Dexamethason (hochdosierte) nicht die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde mit Beschluss vom 1. Dezember 2016 gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

Für Carfilzomib wurde in den Nutzenbewertungen mit Beschluss vom 15. Februar 2018 jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen sowohl für die Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid plus Dexamethason als auch für die Zweifachkombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib plus Dexamethason festgestellt. Demgegenüber ist ein Zusatznutzen für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason gegenüber Carfilzomib und Dexamethason nicht belegt (Beschluss vom 15. Juli 2021). Daher wird diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Ebenfalls mit Beschluss vom 15. Februar 2018 wurde für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. Bortezomib und Dexamethason ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason ausgesprochen.

In der Nutzenbewertung von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason konnte mit Beschluss vom 6. Juli 2017 festgestellt werden, dass ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom nach mindestens einer Vortherapie gegenüber Lenalidomid und Dexamethason vorliegt, dieser jedoch nicht quantifizierbar ist. Die Geltungsdauer des entsprechenden Beschlusses vom 6. Juli 2017 wurde bis zum 1. November 2021 befristet, es erfolgt parallel zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eine Neubewertung nach Fristablauf. Daher wird auch diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Auch bei Erwachsenen, die bereits zwei Vortherapien erhalten haben, wird den Zweifachkombinationen aus Bortezomib und Doxorubicin (pegyliert, liposomal), Bortezomib und Dexamethason, Lenalidomid und Dexamethason, Carfilzomib und Dexamethason sowie Pomalidomid und Dexamethason aufgrund von unterschiedlichen Toxizitätsprofilen, die therapierelevant sein können, ein entsprechender Stellenwert beigemessen. Aus diesem Grund werden diese Optionen als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason bzw. Lenalidomid und Dexamethason sowie Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. Bortezomib und Dexamethason sind bereits für die Therapie von Patientinnen und Patienten mit nur einer vorhergehenden Therapielinie zugelassen. Den Nutzenbewertungen lagen jedoch Studien zugrunde, in welchen in beträchtlichem Ausmaß Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei vorherigen Therapien eingeschlossen worden waren. Demgemäß liegt auch für die vorliegende Indikation Studienevidenz vor. Somit werden diese Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe erachtet.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz und des jeweiligen Zulassungsstatus werden die Therapieoptionen Daratumumab in der Monotherapie (Beschluss vom 15. Februar 2018), Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Beschluss vom 17. März 2016), Belantamab-Mafodotin (4. März 2021), Selinexor und Idecabtagen vicleucel nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen. Gleiches gilt für die neu zugelassene Therapieoption Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, für die parallel zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren die Nutzenbewertung erfolgt.

Für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei Erwachsenen mit mindestens zwei Vortherapien wurde vom G-BA mit Beschluss vom 4. November ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason festgestellt. Der therapeutische Stellenwert dieser in der Versorgung noch relativ neuen Behandlungsoption ist derzeit noch nicht abschließend beurteilbar. Ebenfalls mit Beschluss vom 4. November 2021 wurde für Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason bei Erwachsenen mit mindestens einer Vortherapie kein Zusatznutzen gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt. Diese Therapieoptionen werden nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Für Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, wurde mit Beschluss vom 2. April 2020 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason festgestellt. Der Beschluss wurde bis zum 1. Juli 2021 befristet, die entsprechende Neubewertung nach Fristablauf ist Gegenstand der vorliegenden Bewertung.

In der Gesamtbetrachtung der Evidenz werden Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin, Bortezomib in Kombination mit Dexamethason, Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason, Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im vorliegenden Anwendungsgebiet als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen betrachtet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason wie folgt bewertet:

Für Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie ELOQUENT-3 vorgelegt.

ELOQUENT-3 ist eine multizentrische, offene, randomisierte kontrollierte Phase-II-Studie, in der die Dreifachkombination aus Elotuzumab, Pomalidomid und Dexamethason (E-Pd) mit der Zweifachkombination aus Pomalidomid und Dexamethason (Pd) verglichen wird. In die derzeit noch laufende Studie, die im März 2016 startete, wurden Erwachsene mit einem rezidivierten und refraktären multiplen Myelom eingeschlossen, die mindestens 2 Vortherapien erhalten haben. Dabei mussten die Patientinnen und Patienten nach einer Behandlung mit Lenalidomid oder einem Proteasom-Inhibitor ein Rezidiv erlitten haben oder Therapierefraktärität gegenüber mindestens einem dieser Wirkstoffe aufweisen. Außerdem musste Therapierefraktärität gegenüber der letzten Vortherapie vorliegen.

Die 117 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden 1:1 in den Interventionsarm (E-Pd; N = 60) und in den Vergleichsarm (Pd; N = 57) randomisiert, wobei nach Anzahl vorheriger

Therapielinien (2 bis 3 vs. ≥ 4) und nach International-Staging-System (ISS)-Stadium zu Studienbeginn (I bis II vs. III) stratifiziert wurde. Ein Wechsel von der Vergleichstherapie zur Interventionstherapie ist nicht möglich.

ELOQUENT-3 wird in 39 Studienzentren in Asien, Europa und Nordamerika durchgeführt.

Für die Studie liegen 3 Datenschnitte vor. Der erste Datenschnitt vom 21.02.2018 erfolgte prädefiniert nach Erreichen einer vorgegebenen Anzahl von Ereignissen für den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben. Der 2. Datenschnitt vom 29.11.2018 wurde von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) im Rahmen des Zulassungsprozesses angefordert, um aktuelle Daten zum Gesamtüberleben zu erhalten. Der 3. Datenschnitt erfolgte prädefiniert nach Eintritt von 78 Todesfällen am 22.02.2021 (finale Analyse des Gesamtüberlebens). Dieser Datenschnitt stand zum Zeitpunkt der Erstbewertung durch den G-BA noch aus. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse dieses 3. Datenschnitts herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie ELOQUENT-3 als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache, definiert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason.

Es lag eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Vorangegangene Stammzelltransplantation“ für das Gesamtüberleben vor. Demnach ergab sich für Patientinnen und Patienten, die zuvor keine Stammzelltransplantation erhalten haben, ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von E-Pd. Für Patientinnen und Patienten, die zuvor eine Stammzelltransplantation erhalten haben, zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Bei der Interpretation dieses Ergebnisses fallen folgende, relevante Unsicherheiten ins Gewicht.

Zum einen ist zu berücksichtigen, dass sich im Rahmen der zurückliegenden, ersten Bewertung der Kombination E-Pd durch den G-BA auf Basis des Datenschnitts vom 29. November 2018 der Studie ELOQUENT-3 keine entsprechende Effektmodifikation durch das Merkmal „Vorangegangene Stammzelltransplantation“ für das Gesamtüberleben gezeigt hatte.

Zum anderen ergeben sich angesichts der geringen Studiengröße der Studie ELOQUENT-3 für die untersuchten Subgruppen vergleichsweise kleine Patientenzahlen. Diesbezüglich wurde auch im vorliegenden Stellungnahmeverfahren seitens der klinischen Experten eine entsprechende Auswertung vor dem Hintergrund der beschränkten Patientenzahlen als wenig valide eingeschätzt.

Zudem trat in vergleichbaren Studien wie der Studie ELOQUENT-2, in welcher die Dreifachkombination aus Elotuzumab, Lenalidomid und Dexamethason (N = 321) mit der Zweifachkombination aus Lenalidomid und Dexamethason (N = 325) verglichen wurde, keine entsprechende Effektmodifikation durch das Merkmal „Vorangegangene Stammzelltransplantation“ auf. Bei der Studie ELOQUENT-2 handelte es sich um eine Phase-

III-Studie mit Patienten, welche ein bis drei Vortherapien erhalten hatten. Weder für Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Stammzelltransplantation noch für Patientinnen und Patienten ohne eine solche zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen².

Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Vorangegangene Stammzelltransplantation“ einzig für den Endpunkt Gesamtüberleben und für keinen der weiteren Endpunkte der Studie ELOQUENT-3 ergab.

Vor dem Hintergrund der beschriebenen Unsicherheiten wird die bestehende Datenlage zur beobachteten Effektmodifikation durch das Merkmal „Vorangegangene Stammzelltransplantation“ als nicht hinreichend angesehen, um mit der erforderlichen Sicherheit entsprechend getrennte Aussagen zum Zusatznutzen in der Gesamtbewertung abzuleiten.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie ELOQUENT-3 durch die Behandlung mit E-Pd eine Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber einer Behandlung mit Pd, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS war der primäre Endpunkt der ELOQUENT-3-Studie und wurde operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Tumorprogression oder Tod aufgrund jeglicher Ursache. Die Progression ist gemäß den Responsekriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) definiert.

Während für den 2. Datenschnitt vom 29.11.2018, welcher die Grundlage der Erstbewertung von E-Pd durch den G-BA bildete, Daten zum PFS verfügbar waren, liegen für die finale Analyse des Gesamtüberlebens mit Datenschnitt vom 22.02.2021 keine Daten zum PFS vor.

Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt sowohl stetige Auswertungen (Mittelwertdifferenz gegenüber Studienbeginn) als auch Responderanalysen einerseits für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung und andererseits für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um jeweils ≥ 7 , ≥ 10 bzw. ≥ 15 Punkte gegenüber dem Ausgangswert vor.

In der IQWiG-Nutzenbewertung wurden die Responderanalysen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung mit dem Hinweis nicht herangezogen, dass zur Operationalisierung sowie zum Zensierungsschema seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine exakte Beschreibung vorgelegt wurde. Diesbezüglich wurden im Stellungnahmeverfahren zur vorliegenden Bewertung weitere Informationen vom pharmazeutischen Unternehmer zur Verfügung gestellt. Laut pharmazeutischem Unternehmer wurden Patientinnen und Patienten, welche eine einmalige Verschlechterung und in der Folge keinen weiteren Wert

² Dimopoulos MA, Lonial S, White D, et al. Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. *Blood Cancer J.* 2020 Sep 4;10(9):91. doi: 10.1038/s41408-020-00357-4. PMID: 32887873; PMCID: PMC7474076.

mehr aufwiesen, als Personen mit dauerhafter Verschlechterung gewertet. Es wurden jedoch keine Informationen dazu vorgelegt, wie viele Patientinnen und Patienten dies in den Studienarmen betroffen hatte.

Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen.

Es zeigte sich für keine der drei Responseschwellen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Hinsichtlich des Gesundheitszustandes liegen somit weder positive noch negative Effekte von ELOTUZUMAB in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason vor.

Symptomatik (erhoben mittels MDASI-MM-Fragebogen)

Für die Erfassung der Symptomatik wurde in der ELOQUENT-3-Studie der MDASI-MM-Fragebogen eingesetzt. Der MDASI-MM ist ein Fragebogen zur Erfassung der Symptomschwere und der Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch die Symptome bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom.

Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer sowohl stetige Auswertungen (Mittelwertdifferenz gegenüber Studienbeginn) als auch Responderanalysen einerseits für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung und andererseits für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um jeweils $\geq 1,5$ Punkte (15 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Ausgangswert vor.

Für die vorliegende Bewertung werden für die Symptomschwere und für die Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome die jeweiligen Gesamtscores aller Items (Total Symptom Severity und Symptom Interference) herangezogen. Dabei werden auch für die Symptomatik die Responderanalysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen.

Für die Endpunkte Symptomschwere sowie Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Demnach liegen hinsichtlich der Symptomatik weder positive noch negative Effekte von ELOTUZUMAB in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason vor.

Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ELOQUENT-3 mit dem Symptom Interference Score des MDASI-MM-Fragebogens erhoben. Dieser deckt allerdings die Dimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht vollständig ab und wurde bereits im Rahmen der Erstbewertung der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet.

Daher liegen zur Bewertung der Endpunktkategorie Lebensqualität keine geeigneten Daten vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Die Erhebung der Endpunkte der Kategorie UE (mit Ausnahme von weiteren Primärtumoren) erfolgt bis 60 Tage nach der letzten Studienmedikation.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Für die schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 ergab sich bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von E-Pd gegenüber Pd. Dabei zeigte sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Anzahl der vorangegangenen Therapielinien“. Für Personen mit 2 oder 3 vorangegangenen Therapielinien zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von E-Pd im Vergleich zu Pd. Für Personen mit 4 oder mehr vorangegangene Therapielinien zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Spezifische UE

Es wurden keine spezifischen UE identifiziert.

In der Gesamtschau zeigte sich bei den Nebenwirkungen hinsichtlich des Endpunkts schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) ein Vorteil von E-Pd gegenüber Pd. Bei den Endpunkten schwerwiegende UE sowie Abbruch wegen UE ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. In der Gesamtbetrachtung aller Endpunkte wird in der Kategorie Nebenwirkungen ein Vorteil von E-Pd gegenüber Pd festgestellt.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (E-Pd) liegen aus der ELOQUENT-3-Studie Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand) und zu Nebenwirkungen im Vergleich zu Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Pd) vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigen die vorliegenden Ergebnisse eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit durch die Behandlung mit E-Pd gegenüber einer Behandlung mit Pd, die als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Für die Symptomatik (erhoben mittels MDASI-MM) und den Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen aus der Studie ELOQUENT-3 keine geeigneten Daten vor.

Bei den Nebenwirkungen ist hinsichtlich des Endpunkts schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) ein Vorteil von E-Pd im Vergleich zu Pd festzustellen. Kein Unterschied zeigt sich für die Endpunkte schwerwiegende UE sowie Abbruch wegen UE. In der Kategorie Nebenwirkungen ist somit insgesamt ein Vorteil von E-Pd gegenüber Pd festzustellen.

In der Gesamtbetrachtung gelangt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für E-Pd in der Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mindestens zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und

unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zu Pd vorliegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf der randomisierten, kontrollierten, offenen Phase-II-Studie ELOQUENT-3. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft.

Zwar wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben grundsätzlich als niedrig eingeschätzt, jedoch ist bei diesem Endpunkt einschränkend zu berücksichtigen, dass eine Effektmodifikation durch das Merkmal „Vorangegangene Stammzelltransplantation (ja/nein)“ mit deutlich unterschiedlichen Effekten für die beiden Subgruppen vorliegt – bei allerdings einer insgesamt geringen Fallzahl. Für die Gesamtpopulation der Studie ist die Aussagesicherheit für das Ausmaß der Verbesserung im Gesamtüberleben aus diesem Grund eingeschränkt.

Aufgrund des offenen Studiendesigns liegt für die Ergebnisse zu den Endpunkten zum Gesundheitszustand und der Symptomatik aus der Endpunktkategorie Morbidität ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Außerdem unterscheiden sich die Rücklaufquoten der für die Erhebung dieser Endpunkte verwendeten Fragebögen zwischen den Studienarmen und nehmen im Studienverlauf ab.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen aus der Studie ELOQUENT-3 keine geeigneten Daten vor. Somit kann nicht beurteilt werden, inwieweit sich die Therapie mit E-Pd im Vergleich zu Pd auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen (SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE) wird als hoch eingestuft.

In der Gesamtschau der beschriebenen Unsicherheiten lässt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von E-Pd ableiten.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Elotuzumab aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 2. April 2020. Elotuzumab ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde bestimmt:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin

oder

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason
- oder*
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- oder*
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- oder*
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
- oder*
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- oder*
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Der pharmazeutische Unternehmer legt die Ergebnisse der offenen, randomisierten kontrollierten Studie ELOQUENT-3 vor, in der Elotuzumab plus Pomalidomid und Dexamethason mit Pomalidomid plus Dexamethason verglichen wird.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von E-Pd, der als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Für die Symptomatik und den Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen aus der Studie ELOQUENT-3 keine geeigneten Daten vor.

Bei den Nebenwirkungen zeigt sich beim Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) ein Vorteil von E-Pd.

Im Ergebnis stellt der G-BA für E-Pd einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Pd fest.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft. Diesbezüglich wird unter anderem berücksichtigt, dass die Subgruppenanalysen für das Merkmal „Vorangegangene Stammzelltransplantation“ einen inhomogenen Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben, bei allerdings einer insgesamt geringen Fallzahl, aufzeigen.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von

Isatuximab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 4. November 2021).

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Empliciti (Wirkstoff: Elotuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. August 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/empliciti-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Elotuzumab soll durch in der Therapie von Patienten mit multiplem Myelom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2021).

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin wird eine Therapiedauer von 8 Zyklen angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

Für die Kostenberechnung wird in den Kombinationstherapien mit Dexamethason an den Tagen der intravenösen Daratumumab-Infusion davon ausgegangen, dass die Dexamethason-Dosis i.v. als Prämedikation vor der Infusion gegeben wird und an den anderen Tagen die Dexamethason-Gabe oral erfolgen kann.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>				
Elotuzumab	<u>1. - 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage-Zyklus <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 2. Zyklus</u> 4 <u>ab 3. Zyklus</u> 1	<u>1. Jahr</u> 19
Pomalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15 und 22 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	4	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Carfilzomib	<u>1. -12. Zyklus</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 <u>ab 13. Zyklus</u> Tag 1, 2, 15, 16 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	<u>1. -12. Zyklus</u> 6	<u>1. Jahr</u> 76
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Carfilzomib	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	6	78
Dexamethason	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22,23 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	8	104
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus	4 - 8 Zyklen	4	16 - 32
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 21-Tage Zyklus	4 - 8 Zyklen	8	32 - 64

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	4	32
Doxorubicin (pegyliert, lysosomal)	Tag 4 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	1	8
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>				
Lenalidomid	Tag 1- 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	<u>1. - 4. Zyklus</u> Tag 1 - 4, 9 - 12, 17 - 20 <u>ab 5. Zyklus</u> Tag 1 - 4 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 4. Zyklus</u> 12	<u>1. Jahr</u> 84
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Elotuzumab	<u>1. - 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1, 15 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 2. Zyklus</u> 4 <u>ab 3. Zyklus</u> 2	<u>1. Jahr</u> 30
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52
<i>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>				
Pomalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage- Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Daratumumab	Woche 1 - 8: 1 x alle 7 Tage Woche 9 - 24: alle 14 Tage ab Woche 25: alle 28 Tage	<u>1. Jahr:</u> 23 <u>Folgejahr:</u> 13	1	<u>1. Jahr:</u> 23
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. Jahr:</u> 0 (Zyklus 1 - 2) 2 (Zyklus 3 - 6) 3 (ab Zyklus 7)	<u>1. Jahr:</u> 29
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>				
Daratumumab	Woche 1 - 9: 1 x alle 7 Tage Woche 10 - 24: alle 21 Tage ab Woche 25: alle 28 Tage	<u>1. Jahr:</u> 21 <u>Folgejahr:</u> 13	1	<u>1. Jahr:</u> 21
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	4	32
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 der Bortezomib- Zyklen	8 Zyklen	6 (Zyklus1-3) 7 (Zyklus 4 - 8)	<u>1. Jahr:</u> 53

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)³.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Zu bewertendes Arzneimittel</i>					
<i>Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>					
Elotuzumab	<u>Zyklus 1-2:</u>	<u>Zyklus 1-2:</u>	<u>Zyklus 1-2:</u>	<u>1. Jahr</u>	<u>1. Jahr</u>

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	10 mg/kg	770 mg	2 x 400 mg	8	16 x 400 mg +
	20 mg/kg = 1.540 mg	1.540 mg	4 x 400 mg	11	44 x 400 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	28 mg -	28 mg -	1 x 20 mg + 1 x 8 mg	19	19 x 20 mg + 19 x 8 mg +
	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	33	33 x 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² <u>danach</u> 27 mg/m ²	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 38 mg <u>danach</u> 51,3 mg	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 1 x 60 mg	<u>1. Jahr</u> 76	<u>1. Jahr</u> 2 x 10 mg + 2 x 30 mg + 74 x 60 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52	52 x 40 mg
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² <u>danach</u> 56 mg/m ²	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 38 mg <u>danach</u> 106,4 mg	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg	78	<u>1. Jahr</u> 154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	104	104 x 20mg
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg +
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	30 mg/m ²	57 mg	1 x 50 mg 1 x 20 mg	8	8 x 50 mg + 8 x 20 mg
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	16 - 32	16 - 32 x 2,5 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	32 - 64	32 – 64 x 20 mg
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr:</u> 84	<u>1. Jahr</u> 84 x 40 mg
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Elotuzumab	10 mg/kg	770 mg	2 x 400 mg	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 60 x 400 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	<u>1.-2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8,15, 22</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1, 15</u> 28 mg <u>Tag 8, 22</u> 40 mg	<u>1.-2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8,15, 22</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1, 15</u> 28 mg <u>Tag 8,22</u> 40 mg	1 x 8 mg + 1 x 20 mg bzw. 1 x 40 mg	52	<u>1. Jahr</u> 30 x 8 mg + 30 x 20 mg + 22 x 40 mg
<i>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>					
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52	52 x 40 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Daratumumab	16 mg/kg	1.232 mg	3 x 400 mg + 1 x 100 mg	<u>1. Jahr:</u> 23	<u>1. Jahr:</u> 69 x 400 mg + 23 x 100 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr:</u> 29	<u>1. Jahr</u> 29 x 40 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Daratumumab	16 mg/kg	1.232 mg	3 x 400 mg + 1 x 100 mg	1. Jahr: 21	1. Jahr: 63 x 400 mg + 21 x 100 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	53	53 x 20 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	24	24 x 40 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Elotuzumab 400 mg	1 PIK	1 557,64 €	1,77 €	85,68 €	1 470,19 €
Pomalidomid 4 mg	21 HKP	9.061,21 €	1,77 €	516,91 €	8.542,53 €
Dexamethason 8 mg ⁴	100 TAB	123,13 €	1,77 €	8,87 €	112,49 €
Dexamethason 20 mg ⁴	50 TAB	118,61 €	1,77 €	0,00 €	116,84 €
Dexamethason 40 mg ⁴	50 TAB	187,76 €	1,77 €	0,00 €	185,99 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	1 039,39 €	1,77 €	48,80 €	988,82 €
Carfilzomib 10 mg	1 PIJ	222,08 €	1,77 €	11,68 €	208,63 €
Carfilzomib 30 mg	1 PIJ	644,12 €	1,77 €	35,05 €	607,30 €
Carfilzomib 60 mg	1 PIJ	1 277,20 €	1,77 €	70,10 €	1 205,33 €

⁴ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Daratumumab 100 mg	1 IFK	467,46 €	1,77 €	0,00 €	465,69 €
Daratumumab 400 mg	1 IFK	1 827,29 €	1,77 €	0,00 €	1 825,52 €
Dexamethason 8 mg ⁴	100 TAB	123,13 €	1,77 €	8,87 €	112,49 €
Dexamethason 20 mg ⁴	10 TAB	32,14 €	1,77 €	0,00 €	30,37 €
Dexamethason 20 mg ⁴	20 TAB	53,81 €	1,77 €	0,00 €	52,04 €
Dexamethason 20 mg ⁴	50 TAB	118,61 €	1,77 €	0,00 €	116,84 €
Dexamethason 40 mg ⁴	50 TAB	187,76 €	1,77 €	0,00 €	185,99 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 20 mg	1 IFK	776,39 €	1,77 €	42,37 €	732,25 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 50 mg	1 IFK	1.912,37 €	1,77 €	105,94 €	1.804,66 €
Elotuzumab 400 mg	1 PIK	1 557,64 €	1,77 €	85,68 €	1 470,19 €
Lenalidomid 25 mg	21 HKP	8.330,89 €	1,77 €	475,20 €	7.853,92 €
Pomalidomid 4 mg	21 HKP	9.061,21 €	1,77 €	516,91 €	8.542,53 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Steuer: 1. Dezember 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung ⁵	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason					
Prämedikation⁶					
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,11 € ⁴ 10 x 8 mg	17,62 € [1,77 €; 0,72 €]	1,76 €	<u>1. Jahr</u> 19	<u>1. Jahr</u> 33,48 €

⁵ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag. Gerundetes Zwischenergebnis.

⁶ Laut Fachinformation zu Empliciti (Stand: Dezember 2020)

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung ⁵	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient / Jahr
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	18,62 € 5 x 4 mg	14,93 € [1,77 €; 1,92 €]	5,97 €	<u>1. Jahr</u> 19	<u>1. Jahr</u> 113,47 €
Famotidin 20 mg, oral	19,91 € ⁴ 100 x 20 mg	17,44 € [1,77 €; 0,70 €]	0,17 €	<u>1. Jahr</u> 19	<u>1. Jahr</u> 3,31 €
Paracetamol ⁷ 500 - 1000 mg, oral	1,50 € ⁸ 20 x 500 mg 1,06 € ⁸ 10 x 1000 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €] 0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,07 € - 0,10 €	<u>1. Jahr</u> 19	<u>1. Jahr</u> 1,29 € - 1,84 €-
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Prämedikation⁶					
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,11 € ⁴ 10 x 8 mg	17,62 € [1,77 €; 0,72 €]	1,76 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 52,86 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	18,62 € 5 x 4 mg	14,93 € [1,77 €; 1,92 €]	5,97 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 179,16 €
Famotidin 20 mg, oral	19,91 € ⁴ 100 x 20 mg	17,44 € [1,77 €; 0,70 €]	0,17 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 5,23 €
Paracetamol ⁷ 500 - 1000 mg, oral	1,50 € ⁸ 20 x 500 mg 1,06 € ⁸ 10 x 1000 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €] 0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,07 € - 0,10 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 2,04 € - 2,91 €-

⁷ Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird auf eine Dosierung von 500 – 1000 mg zurückgegriffen.

⁸ Festbetrag. Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel- Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung ⁵	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient / Jahr
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Prämedikation⁹					
Dexamethason 40 mg, i.v.	20,11 € ⁴ 10 x 8 mg	17,62 € [1,77 €; 0,72 €]	8,81 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 202,63 €
Paracetamol ⁷ 500 – 1000 mg, oral	1,50 € ⁸ 20 x 500 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €]	0,07 € -	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 1,56 € - 2,23 €
	1,06 € ⁸ 10 x 1000 mg	0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,10 €		
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	18,62 € 5 x 4 mg	14,93 € [1,77 €; 1,92 €]	5,97 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 137,36 €
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					
Prämedikation⁹					
Dexamethason 20 mg, i.v.	16,65 € ⁴ 10 x 4 mg	14,44 € [1,77 €; 0,44 €]	7,22 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 151,62 €
Paracetamol ⁷ 500 – 1000 mg, oral	1,50 € ⁸ 20 x 500 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €]	0,07 € -	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 1,43 € - 2,04 €
	1,06 € ⁸ 10 x 1000 mg	0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,10 €		
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	18,62 € 5 x 4 mg	14,93 € [1,77 €; 1,92 €]	5,97 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 125,41 €

Bei einer Therapie mit Carfilzomib, Daratumumab und Lenalidomid sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich¹⁰. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

⁹ Laut Fachinformation zu Darzalex (Stand: Juli 2020)

¹⁰ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“
https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-011l_S3_Hepatitis_B_Virusinfektionen_Prophylaxe_Diagnostik_Therapie_2011-abgelaufen.pdf

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Carfilzomib Daratumumab Lenalidomid	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹¹	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹²	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Februar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

¹¹ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

¹² Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. August 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 30. Juni 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Enotuzumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Juli 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Enotuzumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. September 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 8. November 2021 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Dezember 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Dezember 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
	24. August 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. November 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. November 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. November 2021 1. Dezember 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage

Plenum	16. Dezember 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL
--------	-------------------	---------------------------------------------------------

Berlin, den 16. Dezember 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken